

Trastornos del equilibrio ácido-base: nuevas perspectivas

Julian L. Seifter y Hsin-Yun Chang

Kidney Dis (Basel). 2017 Jan; 2(4): 170–186.

Resumen

Los trastornos de ácido-base implican la compleja interacción de muchos sistemas orgánicos, incluidos el cerebro, los pulmones, el riñón y el hígado. Las compensaciones por alteraciones ácido-base en el cerebro son más completas, mientras que las limitaciones de las compensaciones son más evidentes para la mayoría de los trastornos sistémicos. Sin embargo, algunas de las limitaciones de las compensaciones son necesarias para la supervivencia, ya que la preservación de la oxigenación, el balance de energía, la cognición, el electrolito y el balance de líquidos están conectados mecánicamente.

Resumen

El objetivo de esta revisión es brindar una perspectiva nueva y completa sobre la comprensión del equilibrio ácido-base y la identificación de trastornos asociados. Todos los trastornos metabólicos ácido-base pueden abordarse en el contexto de las pérdidas o ganancias relativas de electrolitos o un cambio en la brecha aniónica en los fluidos corporales. El equilibrio ácido-base y electrolito se conectan no solo a nivel celular sino también en la práctica clínica diaria. La química de la orina es esencial para comprender la excreción de electrolitos y las compensaciones renales.

Mensajes clave

Muchas construcciones son útiles para entender el ácido-base, pero estos modelos no se excluyen mutuamente.

La electroneutralidad y la estrecha interconexión entre el electrólito y el equilibrio ácido-base son conceptos importantes para aplicar en los diagnósticos ácido-base.

Todos los modelos tienen complejidad y accesos directos que pueden ayudar en la práctica.

No hay razón para descartar ninguno de los constructos presentes, y hay un beneficio en un enfoque combinado.

Palabras clave: equilibrio ácido-base, compensaciones fisiológicas, trastornos electrolíticos.

Introducción

La concentración de iones de hidrógeno de los fluidos corporales se mantiene dentro de un rango estrecho con el fin de regular los procesos metabólicos y enzimáticos normales y las funciones críticas, como la fertilización, el crecimiento, la regulación del volumen celular y la síntesis de proteínas.

Dado que el $[H^+]$ está en concentraciones nanomolares, en comparación con el bicarbonato en cantidades milimolares, está claro que el $[H^+]$ está involucrado en muchas reacciones.

El hidrógeno está en equilibrio con el agua que existe en una concentración de 55.5 M; con dióxido de carbono, un gas exhalado por los pulmones (un sistema de tamponamiento abierto), con proteínas, ácidos débiles como el fosfato de hidrógeno, y participa en muchas reacciones de reducción de la oxidación y en la síntesis del trifosfato de adenosina (ATP).

Es usual expresar acidez en forma logarítmica como el pH, definido como el $\log 1 / [H^+]$. Debido a que la mayoría de las células en el cuerpo son electronegativas al espacio extracelular, el pH de equilibrio dentro de las células es más bajo que el fluido externo.

Aunque el pH intracelular es más ácido que el extracelular, la mayoría de las células tienen mecanismos disponibles para evitar que el pH aumente o disminuya excesivamente. Es interesante que los túbulos renales utilicen los mismos transportadores, disponibles para

todas las células para controlar su propio pH, para eliminar el ácido en la orina. El pH extracelular está normalmente en el rango de 7.35-7.45.

Una fuente de ácido en el cuerpo es la producción celular de ácido carbónico, que consiste en dióxido de carbono y agua, en cantidades equimolares; en promedio, esto equivale a aproximadamente 20 moles por día, lo que representa aproximadamente 400 ml de agua.

El dióxido de carbono se llama ácido volátil porque se elimina por ventilación alveolar. Su fuente es el esqueleto de carbono oxidado de carbohidratos, cetoácidos, grasas y aminoácidos.

Otra clase de ácido celular, conocida como ácidos no volátiles o fijos, consiste en sulfatos y fosfatos del metabolismo de las proteínas, los fosfolípidos y los ácidos nucleicos, así como fuentes inorgánicas como las sales de cloruro.

Cuantitativamente, los ácidos fijos se producen en el orden de 1 mEq de hidrógeno por kg de peso corporal por día.

Aunque estos ácidos son comparativamente pequeños en cantidad, la excreción debe realizarse en un medio acuoso, principalmente en orina.⁺ un día, debe haber tampones en la orina para recoger el hidrógeno. Una orina ácida en sí no es suficiente. Por ejemplo, 1 L de orina con una acidez máxima en la orina de pH 5 contiene solo 10 μmol de hidrógeno.

El impacto de la dieta en la producción ácido-base se determina si es ceniza ácida o ceniza alcalina, la primera contiene un predominio de azufre, fósforo o cloruro en la combustión completa, esta última una abundancia de sodio, potasio, calcio y magnesio. Por lo tanto, la ingestión de lactato, citrato, acetato o bicarbonato de sodio o potasio, después del metabolismo completo de los aniones orgánicos, producirá una carga alcalina.

El mantenimiento del equilibrio ácido-base normal en estado estable requiere que todo el ácido producido sea igual a todos los ácidos excretados. El aclaramiento renal de los aniones ácidos (y recíprocamente la producción de bicarbonato de reemplazo consumido por el ácido producido) depende de la reabsorción total del bicarbonato filtrado y luego de la formación de una orina tamponada que contiene amoníaco producida por el riñón y se excreta como amonio, con fosfato filtrado. cloruro.

La ventilación alveolar es el mecanismo análogo para la eliminación del dióxido de carbono. Una desigualdad en la producción y la eliminación del dióxido de carbono da como resultado trastornos respiratorios y, para ácidos fijos, trastornos metabólicos.

La magnitud de la desviación del pH respecto de la normal depende de la capacidad para llegar a un nuevo estado estable de entrada igual a la salida, a un nuevo nivel anormal de pCO_2 para trastornos respiratorios y de concentración de bicarbonato para trastornos metabólicos.

Sin embargo, una concentración de bicarbonato en estado estable no puede descartar la retención neta de ácido persistente debido a que la pérdida de bicarbonato debido a la descomposición del mineral óseo en la acidosis entra en la circulación. Como se discutirá, las compensaciones corporales también son importantes para establecer el nuevo pH de estado estable en la enfermedad.

Aunque es habitual evaluar los trastornos ácido-base por su reflejo en el líquido extracelular en lugar del espacio intracelular, dicha práctica es una simplificación excesiva y también una fuente potencial de error, ya que muchos procesos y funciones metabólicas dependientes del pH se relacionan con electrolitos intracelulares. y ácido-base. Las mediciones de pH intracelular, que pueden variar entre los distintos tipos de células, no están disponibles para el médico y, por lo tanto, se descuidan o se deducen de la sangre periférica.

El cerebro y el equilibrio ácido-base

Un área que a menudo se descuida en la discusión de las alteraciones clínicas ácido-base es la regulación de las concentraciones de iones de hidrógeno de las células cerebrales y el fluido intersticial circundante. El pH cerebral reflejado por el líquido cefalorraquídeo es de importancia crítica para la función del sistema nervioso central (SNC) y se diferencia de la regulación del pH periférico en que se controla de manera más precisa dentro de un rango estrecho por mecanismos celulares únicos de adaptación [1 , 2 , 3].

Estos mecanismos permiten que el cerebro compense nuevamente a un pH casi normal en cada uno de los trastornos primarios: acidosis metabólica y alcalosis, y acidosis respiratoria y alcalosis. El desequilibrio ácido-base en la enfermedad cerebral, como el accidente cerebrovascular, puede reflejarse en el análisis de sangre periférica. La corrección del pH sistémico en esos ajustes puede interrumpir importantes compensaciones cerebrales [4].

El cerebro también es un órgano vital en la regulación del pH corporal en casos de trastornos sistémicos. La conexión de la entrada sensorial al SNC depende de los quimiosensores en el arco aórtico y el cuerpo carotídeo, con entradas neurales en el SNC y las señales neurales salientes posteriores involucradas en la regulación de la ventilación alveolar. La acidificación del fluido intersticial del cerebro produce un aumento de la ventilación, mientras que la alcalinización del fluido intersticial medular produce una disminución de la

ventilación [5]. Además, debido a las diferentes permeabilidades de la barrera hematoencefálica para el dióxido de carbono, el ión de hidrógeno y el bicarbonato, el movimiento de estas especies en el SNC, cada una con un curso temporal diferente, produce cambios de transición en el estado no estacionario en el pH del SNC. Estas transiciones son a veces paradójicas al pH de la sangre periférica [6].

Un ejemplo del desequilibrio entre el pH periférico y cerebral se produce cuando se administra bicarbonato de sodio a un paciente para corregir la acidosis metabólica. Puede haber una acidificación paradójica del cerebro, ya que el dióxido de carbono formado a partir del bicarbonato infundido es más difusible en la sustancia cerebral que el anión bicarbonato [7].

La acidificación del líquido intersticial del cerebro conducirá a hiperventilación, causando alcalosis respiratoria sistémica, a pesar de la administración de bicarbonato alcalinizante al líquido extracelular. También es importante para el intensivista estar al tanto de cualquier masa intracerebral o hiponatremia antes de inducir una hipercapnia permisiva, ya que cualquier efecto de masa o edema cerebral podría ser aditivo a la inflamación cerebral que acompaña a la acidosis en el cerebro y ocasionar una hernia [8].

La regulación del pH en el cerebro implica la producción de lactato en la alcalosis. La curva de disociación de la oxihemoglobina dicta una disminución del suministro de oxígeno a las células durante la alcalosis metabólica, incluso con una perfusión cerebral reducida debido a la vasoconstricción en la alcalemia aguda. En consecuencia, se produce más lactato a través de la glucólisis anaeróbica. La enzima glicolítica fosfofructoquinasa I sensible al pH, que limita la velocidad, estimula la glucólisis a un alto pH intracelular, formando así más lactato. Un mecanismo único que utiliza el cerebro para proteger su propio pH durante la acidosis implica la conversión de glutamina en glutamato, un proceso que libera amoníaco, un aceptor de protones, y por lo tanto contribuye a un aumento del pH [9].

Funciones de los pulmones y riñones normales en las perturbaciones ácido-base

La sabiduría aceptada de que los pulmones compensan los trastornos metabólicos y que el riñón compensa los trastornos pulmonares es solo una parte de la verdad, ya que las señales al sistema pulmonar controlan el control de la ventilación en los trastornos respiratorios y los trastornos metabólicos requieren respuestas renales. Un ejemplo, entre otros, se encuentra en acidosis respiratoria aguda, donde el aumento de CO_2 , penetrando el centro medular CNS, estimula la respuesta ventilatoria central, disminuyendo el grado neto de hipoventilación hasta que se produce un nuevo estado de equilibrio de la hipercapnia.

Los trastornos metabólicos no solo se compensan con las respuestas ventilatorias pulmonares, sino también con mecanismos renales complejos. Por ejemplo, para inducir la acidemia metabólica, las cantidades perdidas de diarrea que contiene bicarbonato deben exceder la capacidad renal para producir y excretar de forma adaptativa el amoníaco urinario como cloruro de amonio. Lo mismo ocurre con una carga ácida a través de la ingesta de proteínas en la dieta: la ingesta elevada de proteínas animales, con sus metabolitos ácidos, puede no inducir acidemia metabólica en un paciente con función renal sana, como podría hacerlo en una persona con disminución de masa renal en la enfermedad renal crónica .

El papel del hígado en el equilibrio ácido-base

Existe una relación entre el equilibrio ácido-base y el ciclo de la urea hepática en el que se forma urea neutra a partir de bicarbonato y amoníaco [10]. El amoníaco formado por las células del cuerpo es llevado al hígado por los glóbulos rojos, que absorben el amoníaco a través de las glicoproteínas de membrana de la familia Rh. La entrada en el ciclo de la urea se logra mediante la enzima carbamoil fosfato sintetasa. La acidosis metabólica, que actúa como una respuesta al estrés, se asocia con un aumento de catecolaminas y corticosteroides, lo que lleva al catabolismo de proteínas y a la producción de mayores cantidades de amoníaco para acompañar las bajas concentraciones de bicarbonato.

La acidosis disminuye la ureagenesis hepática; el amoníaco se desvía para formar glutamina hepática en lugar de urea, un proceso que ahorra bicarbonato [3 , 11]. El aumento de amoníaco producido por el riñón es el resultado del aumento de la captación de glutamina en las células de los túbulos proximales y la glutaminasa renal estimulada por acidosis. De esta manera, la acidosis metabólica aumenta la producción de glutamina en el hígado y aumenta el amoníaco producido en el riñón.

Hay un pequeño cambio en la excreción urinaria de nitrógeno de la urea al amoníaco. La insuficiencia hepática a menudo se asocia con trastornos ácido-base por muchos mecanismos [12]: la disminución de la perfusión renal y la producción de orina limitan los mecanismos de acidificación renal que causan la acidosis metabólica, y la alcalosis respiratoria es común en parte en relación con la hiperventilación inducida por el SNC.

Efectos de la disminución de la función pulmonar y renal en el equilibrio ácido-base

En pacientes con enfermedad pulmonar aguda o crónica, una característica común es la acidosis o alcalosis respiratoria. Los pacientes con alcalosis respiratoria aguda pueden elevar su pH a más de 7.7, a menos que tengan una enfermedad pulmonar crónica subyacente. En términos de compensación por trastornos metabólicos, los pacientes con función pulmonar comprometida pueden tener respuestas hipoventilatorias exageradas a la alcalosis y respuestas hiperventilatorias inadecuadas a la acidosis [13]. Dado que

existe una pCO_2 mínima. Es posible que las compensaciones por acidosis metabólica sean incompletas en la enfermedad pulmonar. Es por eso que es necesario tratar grados severos de acidosis metabólica, o un ventilador, para evitar la consecuencia de caídas abruptas en el pH de la sangre con cualquier otro ataque acidémico o cansancio de los músculos respiratorios.

El paciente con insuficiencia renal (menos masa funcional) es más vulnerable a desarrollar acidemia debido a una limitación en la amoníaca. La resistencia a las respuestas acidificantes a cualquier acidosis metabólica impuesta o acidosis respiratoria se ve afectada por la insuficiencia renal, ya que ambos trastornos dependen de la amoniatría renal para su compensación.

La enfermedad renal en sí se asociará con el equilibrio ácido-base normal, a menos que se excedan las cantidades máximas de amoníaco necesarias para excretar la carga ácida producida normalmente. Es por eso que los pacientes con función glomerular baja, en comparación con lo normal, tendrán una mayor tendencia a tener acidosis con dietas altas en proteínas, cantidades más pequeñas de diarrea que contengan bicarbonato, o grados menores de acidosis con aniones orgánicos.

Si la enfermedad afecta preferentemente a los túbulos renales donde se produce la secreción de ácido, La acidemia será aún más grave. Las enfermedades tubulointersticiales crónicas se asocian frecuentemente con acidosis renal e hipercalemia. Los pacientes con acidosis respiratoria aguda e insuficiencia renal pueden no tener la capacidad de compensación renal característica de la acidosis respiratoria crónica si se dispone de amoníaco inadecuado para permitir la eliminación del ácido. Tales pacientes continuarán siendo severamente acidémicos y requerirán un reemplazo adecuado de bicarbonato para sustituir la contribución renal esperada.

Por otro lado, los niveles bajos de filtración glomerular disminuirán la cantidad de bicarbonato filtrado. En la acidosis, esto disminuirá las cantidades de bicarbonato que se pierden en la orina; En la acidosis tubular renal proximal, la disminución de la filtración con bicarbonato disminuirá la gravedad de la acidosis proximal, o incluso la curará. Sin embargo, debido a la baja filtración de bicarbonato, un intento de alcalinizar la orina de un paciente no acidémico (p. Ej., en el síndrome de lisis tumoral, mioglobulinuria o paraproteinemia) puede causar que la sangre del paciente se vuelva alcalisica, mientras que el pH de la orina puede permanecer ácido, contrario al objetivo original.

Integridad de las compensaciones por trastornos ácido-base

Otra observación es que las perturbaciones sistémicas ácido-base no pueden compensar completamente [14]. En teoría, una compensación completa podría ocurrir en enfermedad sistémica, pero casi siempre, la compensación es incompleta (Tabla (Tabla 1) [15 , 16 , 17 , 18 , 19 , 20 , 21 , 22].

tabla 1. Compensación esperada en trastornos ácido-base.

Trastorno primario	Compensación esperada
Acidosis metabólica	Estable en 12-24 h.
	$PaCO_2$ esperada = $1.5 [HCO_3^- \text{ medido}] + 8 \pm 2$ mm Hg (de invierno) [15]
Alcalosis metabólica	Más variable
	Se espera un aumento de 0.5 mm Hg en $PaCO_2$ por 1 mmol / L de aumento en HCO_3^-
	$PaCO_2$ esperada = $0.7 [HCO_3^- \text{ 24 medido}] + 40 \pm 2$ mm Hg [16 , 17]
Acidosis respiratoria	Agudo:
	Se espera un aumento de 1 mmol / L en HCO_3^- por 10 mm Hg en $PaCO_2$ [18]
	Crónica (24–36 h):
	Se espera un aumento de ≈ 5 mmol / L en HCO_3^- por 10 mm Hg en $PaCO_2$ [19]
Alcalosis respiratoria	Agudo:
	Se espera una caída de 1 a 2 mmol / L en HCO_3^- por cada 10 mm Hg en $PaCO_2$ [20]
	Crónica (24–36 h):
	Se espera una caída de 4-5 mmol / L en HCO_3^- por 10 mm Hg en $PaCO_2$ [21 , 22]

¿Cuál podría ser la razón de este fenómeno? En la acidosis metabólica, el sistema nervioso simpático y los corticosteroides están elevados (una razón para la leucocitosis y la tasa hipercatabólica). El pH ácido y el bajo bicarbonato estimulan a los quimiosensores periféricos que indican el centro medular para aumentar la ventilación; El aumento de la respuesta ventilatoria produce un consumo de energía por parte de los músculos, incluidos los músculos respiratorios. En el examen físico, se observa que los pacientes con acidosis metabólica crónica tienen retracción inspiratoria de sus músculos intercostales y respiran a altos volúmenes corrientes (Kussmaul).

El trabajo de la respiración aumenta [23]. Existe una compensación cuando la compensación es incompleta: el pH aumenta lo suficiente para mantener la supervivencia, pero no llega a una compensación completa para evitar una pérdida importante de energía con el fin de mantener la vida durante un período de tiempo más largo. Una analogía es el clásico hinchador azul que hipoventila y el globo rosado que hiperventila en la enfermedad pulmonar obstructiva crónica: el paciente hipercápnico ejerce menos energía muscular que el paciente enfisematoso que ventila excesivamente para mantener la tensión de oxígeno.

Lo que limita la compensación por acidosis metabólica por el riñón es la capacidad limitada para amoniogénesis, de modo que a pesar del aumento de adaptación en los mecanismos de secreción de protones tubulares, nuevo bicarbonato no puede ser generada (Fig. (Fig.1a).1a). La limitación de la compensación total de alcalosis metabólica se relaciona con el efecto desarrollada de hipopotasemia coexistentes, depleción de volumen y el hiperaldosteronismo que mantienen alcalosis metabólica con el fin de mantener el equilibrio de sal, agua, y el potasio (Fig. (Figura 1b).1b). Sólo al comienzo de los vómitos, por ejemplo, el aumento del bicarbonato filtrado llega a la orina. Posteriormente, el aumento de la reabsorción de bicarbonato debido a la alta angiotensina II por el agotamiento del volumen y la hipopotasemia conduce al mantenimiento de la alcalemia y la "aciduria paradójica" de la alcalosis metabólica [24]. Este mantenimiento representa los límites de la compensación: los efectos compartidos del bicarbonato de plasma alto, el potasio bajo y el agotamiento del volumen extracelular son más resistentes que la compensación completa de la alcalosis con una posible pérdida de potasio fatal y / o hipovolemia. La compensación respiratoria de la alcalosis metabólica está limitada por otros estímulos para la ventilación. La respuesta a la hipoventilación causada por la elevación del bicarbonato y el pH a nivel de los quimiosensores periféricos es antagonizada por la hipoxemia que se desarrolla con la hipoventilación. El punto de ajuste de los quimiosensores para pO_2 es de 60 mm Hg (correspondiente a saturaciones de oxígeno > 90%), de modo que niveles más bajos que desencadenarán una respuesta en el líquido intersticial del cerebro para aumentar la ventilación [25]. Como consecuencia, la alcalosis metabólica produce la compensación más variable e incompleta.

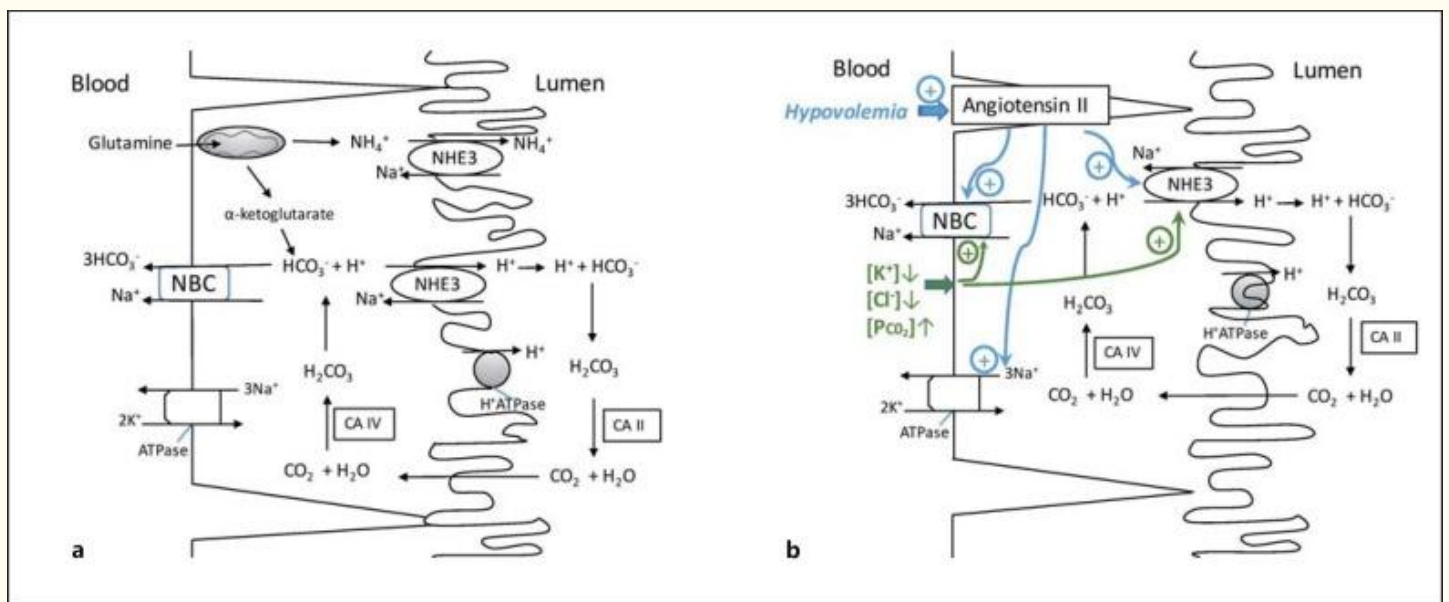


Figura 1. a proximales células tubulares. La compensación tanto en la acidosis metabólica como en la acidosis respiratoria depende de la amoníaco que se produce dentro de las células tubulares proximales y está limitada especialmente cuando se desarrolla una insuficiencia renal. Proximal (tipo 2) acidosis tubular renal es causada por una disminución de HCO_3^- reabsorción, que resulta de la disfunción túbulo proximal generalizada o anomalías celulares específicos en $Na^+ - H^+$ intercambiador (NHE3), H^+ ATPasa, $Na^+ HCO_3^-$ symporter (NBC), o anhidrasa carbónica (CA).

b Células tubulares proximales en alcalosis metabólica. Hipovolemia, hipopotasemia, hipocloremia y aumento de pCO_2 Todos son esenciales para mantener la alcalosis metabólica.

La compensación renal de la acidosis respiratoria se ve reforzada por la reabsorción de bicarbonato de sodio y la nueva generación de bicarbonato en la nefrona distal y está limitada por el equilibrio de líquidos y electrolitos y la amoniaturia. La disminución de la tasa de filtración glomerular debido a la hipoxemia y la hipercarbica y el aumento de la reabsorción de bicarbonato causada por alto pCO_2 causa expansión del volumen extracelular (como en cor pulmonale). El nivel elevado de bicarbonato plasmático (y el bajo nivel

de cloruro) alcanza un nuevo estado de equilibrio muy parecido al estado estacionario del exceso de mineralocorticoides: el bicarbonato de plasma recién elevado aumenta la carga filtrada de bicarbonato lo suficiente como para que, incluso bajo la influencia de la hipercapnia, aumente la reabsorción tubular proximal de El bicarbonato de sodio, el suministro suficiente de bicarbonato a la nefrona distal no permite más generación de nuevo bicarbonato [26]. Y como la generación de bicarbonato depende del amoníaco presente en la luz del conducto colector, la capacidad máxima limitada para la síntesis de amoníaco es importante. En este sentido, la compensación es mantenida por la alta pCO_2 y un bajo nivel de cloro en analogía con el hiperaldosteronismo primario donde el mantenimiento de altas concentraciones de bicarbonato está determinado por la hipopotasemia y se corregirá cuando se reponga el potasio. El agotamiento del cloruro es esencial para la elevación del bicarbonato en la acidosis respiratoria compensada. De hecho, si la ventilación mecánica disminuye bruscamente la pCO_2 , se desarrollará una alcalosis metabólica poshipercápnica y persistirá hasta que se reponga el cloruro adecuado [27].

La alcalosis respiratoria en la fase crónica es algo diferente de todas las demás. Mientras la filtración glomerular no se reduzca en gran medida, la reabsorción disminuida de bicarbonato de sodio impulsada por el hipocápnico por el túbulo proximal produce bicarbonaturia. Este trastorno a veces puede compensar completamente al pH normal. Una limitación de la bicarbonaturia y, por lo tanto, una compensación total sería una baja filtración y una mayor reabsorción proximal del agotamiento extracelular que podría ocurrir como resultado de la pérdida urinaria de sodio. De lo contrario, la excreción más pasiva del bicarbonato filtrado se detendrá solo cuando el bicarbonato filtrado disminuya. Esto es análogo a la forma en que la bicarbonaturia se detiene en el contexto de la acidosis tubular proximal.

El enfoque de diagnóstico para la identificación de trastornos ácido-base

The usual diagnostic approach to an acid-base disorder begins with a complete history and physical examination. Clues in the history include: understanding the quantity, contents, and source of fluid losses or gains from the body; ingested substances and certain diseases known to be associated with acid-base disorders. Examples include vomiting (metabolic alkalosis), diarrhea (metabolic acidosis), chronic obstructive pulmonary disease (respiratory acidosis), pneumonia (respiratory alkalosis), and so on. Laboratory tests are usually performed including a basic metabolic profile with electrolytes: sodium, potassium, chloride, bicarbonate, blood urea nitrogen, and creatinine. The bicarbonate concentration alone does not prove a metabolic disturbance because there are two other variables in equilibrium with bicarbonate: carbon dioxide and the hydrogen ion concentration. A low plasma bicarbonate is consistent with either metabolic acidosis or respiratory alkalosis. Respiratory alkalosis can be mistaken for renal tubular acidosis if only the plasma bicarbonate is measured. The level will be low, and the urine pH elevated, in both renal acidosis and respiratory alkalosis; a blood gas analysis of pH will distinguish the two disturbances.

Cuando se extraen los gases de la sangre y tanto el pH como el bicarbonato son bajos, hay al menos un componente de la acidosis metabólica y ese trastorno es el proceso dominante. Sin embargo, el hallazgo de una acidosis metabólica no descarta múltiples procesos simultáneamente presentes. Hay muchos hallazgos que pueden usarse para diagnosticar trastornos mixtos. Una vez que se identifica el proceso dominante, es necesario evaluar el grado de compensación mirando los datos empíricos. Por ejemplo, la compensación respiratoria normal para la acidosis metabólica se predice en función de la relación esperada entre bicarbonato y pCO_2 establecida por la observación empírica de sujetos con acidosis metabólica simple [1]. Si el pCO_2 real es más bajo que el valor predicho, el diagnóstico de alcalosis respiratoria como segunda perturbación primaria se puede hacer. Si la pCO_2 real es más alta de lo previsto, entonces existe una acidosis respiratoria simultánea. Es evidente que tanto la acidosis metabólica como su hiperventilación compensan la caída de pCO_2 y bicarbonato. El paciente con acidosis metabólica crónica que luego desarrolla hiperventilación primaria puede disminuir aún más la concentración de bicarbonato mientras aumenta el pH.

Después de determinar la respuesta compensatoria a una acidosis metabólica, es posible excluir la presencia o ausencia de un trastorno respiratorio primario, pero aún es posible una alteración metabólica mixta. Por ejemplo, la ecuación de Winter es válida en una alteración metabólica mixta de acidosis metabólica y alcalosis cuando el proceso predominante es la acidosis [15]. En el caso de que coexistan una alta acidosis de cloruro y una alcalosis de bajo cloruro, no es posible diferenciar esta doble alteración de una acidosis metabólica simple. Sin embargo, entonces es útil para determinar la brecha aniónica del suero. La brecha aniónica se determina restando la suma de cloruro y bicarbonato de la concentración sérica de sodio [28]. El valor normal es de aproximadamente 10-12 mEq por litro correspondiente a una cantidad de carga asociada con una concentración de albúmina normal a pH normal. Un anión gap elevada es definitivo para una acidosis metabólica (tabla (Tabla 2)) [29].

Tabla 2. Causas de acidosis metabólica de la brecha aniónica (mnemotécnica: GOLD MARK)

G	Glicoles (etileno y propileno)
O	Oxoprolinea
L	Lactato L
D	Lactato D

M	Metanol
A	Aspirina (salicilatos)
R	Insuficiencia renal (uremia), rabdomiolisis
K	Cetoacidosis (alcohólica, diabética)

La presencia de una brecha aniónica no solo es útil en el diagnóstico diferencial de la acidosis metabólica, sino que también es útil para determinar la presencia de una alteración metabólica mixta. El cálculo del incremento en la brecha aniónica se determina como la brecha aniónica observada menos una brecha aniónica normal de 10 mEq por litro. Se puede realizar un cálculo similar de la disminución de la concentración de bicarbonato restando la concentración de bicarbonato observada de un bicarbonato normal de 25 mEq por litro. Luego, se puede hacer la comparación entre el "delta de aniones delta" y el "delta bicarbonato". Si esta relación es aproximadamente de 1: 1, entonces es probable que el trastorno sea simplemente una acidemia de la brecha aniónica. Sin embargo, si el cambio en la brecha aniónica es mayor que la caída en bicarbonato de lo normal, entonces hay un proceso que aumenta la concentración de bicarbonato. Tal proceso es una alcalosis metabólica que puede estar asociada con la hipocloremia. Un ejemplo de este tipo de trastorno mixto sería un paciente que está vomitando y tiene acidosis láctica o cetoacidosis.

Si considera que la caída máxima de bicarbonato es <25 mEq por litro, cualquier aumento de una brecha aniónica > 25 requerirá un cambio en la concentración de otro ión, ya que el bicarbonato no puede alcanzar valores negativos y la electroneutralidad debe mantenerse. En esta situación, la hipocloremia se observa con frecuencia, lo que sugiere el movimiento de cloruro hacia las células. El resultado es hipoclorémico, acidosis metabólica brecha aniónica. Si la concentración de bicarbonato disminuyó más que la brecha aniónica, entonces el segundo proceso es probablemente una acidosis hiperclorémica (Tabla Un ejemplo de este tipo de trastorno mixto sería un paciente que está vomitando y tiene acidosis láctica o cetoacidosis.

Si considera que la caída máxima de bicarbonato es <25 mEq por litro, cualquier aumento de una brecha aniónica > 25 requerirá un cambio en la concentración de otro ión, ya que el bicarbonato no puede alcanzar valores negativos y la electroneutralidad debe mantenerse. En esta situación, la hipocloremia se observa con frecuencia, lo que sugiere el movimiento de cloruro hacia las células.

El resultado es hipoclorémico, acidosis metabólica brecha aniónica. Si la concentración de bicarbonato disminuyó más que la brecha aniónica, entonces el segundo proceso es probablemente una acidosis hiperclorémica (Tabla Un ejemplo de este tipo de trastorno mixto sería un paciente que está vomitando y tiene acidosis láctica o cetoacidosis.

Si considera que la caída máxima de bicarbonato es <25 mEq por litro, cualquier aumento de una brecha aniónica > 25 requerirá un cambio en la concentración de otro ión, ya que el bicarbonato no puede alcanzar valores negativos y la electroneutralidad debe mantenerse. En esta situación, la hipocloremia se observa con frecuencia, lo que sugiere el movimiento de cloruro hacia las células.

El resultado es hipoclorémico, acidosis metabólica brecha aniónica. Si la concentración de bicarbonato disminuyó más que la brecha aniónica, entonces el segundo proceso es probablemente una acidosis hiperclorémica (Tabla) entonces cualquier aumento de una brecha aniónica > 25 requeriría un cambio en la concentración de otro ion, ya que el bicarbonato no puede alcanzar valores negativos, y la electroneutralidad debe mantenerse.

En esta situación, la hipocloremia se observa con frecuencia, lo que sugiere el movimiento de cloruro hacia las células. El resultado es hipoclorémico, acidosis metabólica brecha aniónica. Si la concentración de bicarbonato disminuyó más que la brecha aniónica, entonces el segundo proceso es probablemente una acidosis hiperclorémica (Tabla 3).

Tabla 3. Causas de la acidosis hiperclorémica.

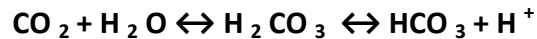
Renal	Defecto en la secreción de H ⁺ : RTA distal, tipo 1 Defecto en HCO ₃ ⁻ reabsorción: RTA proximal, tipo 2 Deficiencia o resistencia a la aldosterona: RTC hiperclorémico, tipo 4
	Pérdida urinaria de aniones orgánicos: cetoacidosis, intoxicación por tolueno
Nonrenal	Pérdida de HCO ₃ del tracto gastrointestinal: diarrea, fístula pancreática, desviaciones urinarias.
	Administración de fluidos ricos en cloruro: NaCl, KCl, NH ₄ Cl, CaCl ₂ , Arg-HCl, Lys-HCl

En el contexto de una acidemia metabólica, si la orina contiene sodio y potasio con cualquier otro anión distinto del cloruro, el resultado será una hiperclorémia [30]. Si el anión urinario es bicarbonato, la acidosis hiperclorémica que se produce se conoce como acidosis tubular renal. Si el anión excretado no es bicarbonato, por ejemplo el anión cetóico o lactato, la aparición en la sangre también será la de una acidosis hiperclorémica. En el extremo, donde todo el anión orgánico se excreta con sodio y potasio en la orina, la aparición en la sangre será la de una acidosis metabólica hiperclorémica sin brecha aniónica. Algunos pacientes con cetoacidosis o acidosis aspiradora de cola debida a hipurato derivado del tolueno, que tienen una alta tasa de filtración glomerular,

pueden presentar una acidosis hiperclorémica; En lugar de tener una brecha de aniones en la sangre, la orina muestra la brecha de carga. De esa manera, una acidosis de brecha puede diagnosticarse erróneamente como una acidosis tubular renal.

Dos enfoques para entender el equilibrio ácido-base

Dado que solo existe un pH de la sangre en un momento dado (el principio isohídrico), el $[H^+]$ debe estar en equilibrio con muchas sustancias tampón que pueden absorber o liberar hidrógeno de acuerdo con constantes de velocidad individuales, que están relacionadas con una constante de disociación, conocido como el pK. A medida que cambia el pH de la sangre, la contribución de cada par de amortiguadores para absorber el hidrógeno cambia, lo que hace que la contabilidad para el $[H^+]$ sea muy compleja. En otras palabras, ¿cuál es el destino de esos iones de hidrógeno cuando el pH cambia de normal? Por lo tanto, es problemático elegir un sistema de tampón único para explicar los fenómenos ácido-base. Sin embargo, el principio isohídrico es la base del enfoque tradicional que utiliza bicarbonato y pCO_2 para entender el equilibrio ácido-base [31].



o

$$pH = pK + \log \frac{[HCO_3^-]}{0.03 (pCO_2)}$$

En la ecuación anterior, 0.03 es el factor de solubilidad para el dióxido de carbono en solución, y pK es la constante de disociación general para el dióxido de carbono y el bicarbonato. El principio isohídrico establece que la concentración de iones de hidrógeno es igual a la relación de ácido a base multiplicada por la constante de disociación para cada par de búfer en el cuerpo que puede recoger un protón. Esto incluye fosfato, albúmina, hemoglobina y una gran cantidad de otras proteínas.

Esto se convierte en una relación no lineal para el bicarbonato, ya que la proporción para cada par de búferes es diferente para diferentes pH, un hecho fundamental para la definición de pK. Esta es una debilidad de confiar completamente en el bicarbonato / pCO_2 enfoque para la comprensión de las alteraciones ácido-base. Esta debilidad se ilustra mediante la siguiente ecuación, utilizada clínicamente para determinar las cantidades de reemplazo de bicarbonato para un paciente acidémico para normalizar la concentración de bicarbonato:

$$HCO_3^- \text{ déficit (mEq)} = (\text{deseado } [HCO_3^-] - \text{medido } [HCO_3^-]) \times 0.5 \times \text{peso corporal (kg)}$$

En esta ecuación, parece que el volumen de distribución de bicarbonato es $0.5 \cdot (\text{peso corporal})$ o agua corporal total [32]. Sin embargo, una estimación más probable de volumen de bicarbonato de distribución está más cerca del volumen extracelular, o $0.2 \cdot (\text{peso corporal})$.

El porcentaje de la capacidad de amortiguación corporal total aportada por el sistema de bicarbonato / CO_2 a un pH normal de 7.40 es de 0.4. En la ecuación anterior, el 0.5 representa la relación del volumen extracelular de distribución de bicarbonato dividido por la contribución del bicarbonato como un tampón, o $[0.2 \cdot (\text{peso corporal})] / 0.4$, o $0.5 \cdot (\text{peso corporal})$.

Esta ecuación se usa para estimar el déficit o exceso de bicarbonato y, por lo tanto, se usa como una guía para reemplazar el bicarbonato en la acidosis o el HCl en la alcalosis. Sin embargo, el porcentaje de contribución del bicarbonato no es siempre el valor de 0,4 que tiene a pH 7,4. Cae a medida que el bicarbonato disminuye en acidosis y aumenta a medida que el bicarbonato aumenta en alcalosis.

El cambio no lineal se debe a la diferente capacidad amortiguadora del bicarbonato / CO_2 a diferentes pH; Es de mucha más importancia a un pH alto que a un pH bajo. Además, uno probablemente no consideraría el reemplazo de bicarbonato en un paciente con un pH de 7.40. Lo que esto significa es que debido a la no linealidad del principio isohidroxilado, el volumen aparente de distribución de bicarbonato aumenta con la acidosis y disminuye con la alcalosis debido a la importancia relativa del bicarbonato frente a los fosfatos y otras proteínas a medida que cambia el pH.

Clínicamente, el volumen aparente de distribución podría exceder el peso corporal si se calcula en acidosis, ya que se necesitaría administrar más bicarbonato del esperado para corregir la acidosis grave. A pesar de estas deficiencias, el cálculo se puede utilizar con éxito si solo se proporciona una fracción de la cantidad calculada y los recálculos son frecuentes. El mayor peligro es usar esta ecuación para calcular una cantidad de HCl para que un paciente alcalino baje el bicarbonato sérico. Dado que el volumen aparente de distribución es mucho menor de lo que se calcularía a partir de esta ecuación, las posibilidades de un tratamiento excesivo con ácido son grandes.

Otra consecuencia del principio isohídrico es que en las pérdidas de ácido clorhídrico inducidas por vómitos, la cantidad de ion hidrógeno que se pierde es igual al cloruro que se pierde, no a la cantidad de bicarbonato que se gana en el fluido extracelular. En otras palabras, debido a que hay un pH alto en la sangre, la distribución de bicarbonato será más pequeña que la pronosticada por el

0.5 · (peso corporal) anotado en la ecuación anterior. Dado que la capacidad amortiguadora del bicarbonato es mayor que la pronosticada para un pH de 7.4, el aumento de bicarbonato en la sangre será mayor que la pérdida real del ion hidrógeno.

El enfoque tradicional a menudo considera los trastornos ácido-base y electrolíticos por separado, mientras que en la práctica clínica los trastornos están interconectados. Tome la acidosis respiratoria aguda versus crónica como ejemplo: cuando la $p\text{CO}_2$ aumenta bruscamente, existe una capacidad limitada para compensar la caída del pH inducida por la alta $p\text{CO}_2$.

Esto se debe a que no hay espacio eléctricamente hablando, en el fluido extracelular para el anión bicarbonato adicional necesario para compensar. Eso requeriría una disminución en otro anión o un aumento en los cationes para propósitos de electroneutralidad.

Solo después de la excreción renal del cloruro de anión en la orina aumenta la concentración sérica de bicarbonato. Esto podría verse como un aumento dependiente del tiempo en la amoníaco y la excreción de cloruro de amonio que luego permite que la concentración de bicarbonato se mantenga en un nivel más alto. En otras palabras, es la hipocloremia la que permite el mantenimiento de la electroneutralidad y el aumento de la concentración de bicarbonato en plasma a medida que la acidosis respiratoria aguda transita a la acidosis respiratoria crónica.[33](#), [34](#), [35](#), [36](#), [37](#), [38](#)]. En ambos casos, la importancia del amonio en la orina es significativa.

Electroneutralidad y equilibrio ácido-base.

La mayoría de los trastornos ácido-base se desarrollan en el contexto de ganancias de líquidos y electrolitos o pérdidas de líquidos y electrolitos del cuerpo. Para comenzar nuestra discusión, solo consideremos los iones fuertes que están completamente disociados en los fluidos corporales. Por el momento, no consideraremos las concentraciones de iones de hidrógeno y bicarbonato.

Si la concentración de sodio extracelular normal es 140 m M y la concentración de cloruro es 100 m M Entonces, una ganancia o pérdida de fluido con precisamente esas mismas concentraciones no debería tener ningún efecto sobre el equilibrio ácido-base.

Si la ganancia o pérdida contiene concentraciones de sodio y cloruro que difieren de esa relación de 140/100, luego de la normalización osmorreguladora de la concentración de sodio en plasma, la concentración de cloruro resultante será diferente de la normal.

Por ejemplo, si la pérdida del compartimento del líquido extracelular contenía relativamente más cloruro que sodio, entonces el cambio observado para los electrolitos en el líquido extracelular sería la hipocloremia. Si la pérdida contenía relativamente menos cloruro que sodio comparado con el contenido normal de líquido extracelular, el resultado sería una hipercloremia. Las mismas consecuencias sobre el líquido extracelular y las concentraciones de cloruro se producirían si las ganancias del líquido que contiene sodio y cloruro fueran desproporcionadas con respecto a los valores normales del líquido extracelular.

Por ejemplo, si se inyectara cloruro de sodio isotónico en un paciente, habría una tendencia a que se desarrolle la hipercloremia debido a que la relación 1: 1 de sodio a cloruro en solución salina contiene relativamente más cloruro que sodio. De manera similar, si se perdieran sodio y cloruro del cuerpo en una relación 1: 1, el efecto después de la osmorregulación sería la hipocloremia. 1 relación de sodio a cloruro en solución salina contiene relativamente más cloruro que sodio.

De manera similar, si se perdieran sodio y cloruro del cuerpo en una relación 1: 1, el efecto después de la osmorregulación sería la hipocloremia. 1 relación de sodio a cloruro en solución salina contiene relativamente más cloruro que sodio. De manera similar, si se perdieran sodio y cloruro del cuerpo en una relación 1: 1, el efecto después de la osmorregulación sería la hipocloremia.

Para comenzar la discusión sobre la generación del trastorno ácido-base, necesitaríamos conocer el contenido de electrolitos en cualquier fluido ganado o perdido. Las anomalías en el equilibrio ácido-base podrían derivarse de la ingestión o la pérdida de sales de sodio o de cloruro. En su mayor parte, las pérdidas se producen a través del tracto gastrointestinal, el sudor o la orina.

Dentro del tracto gastrointestinal, hay secreciones que pueden perderse que son bastante diferentes dependiendo del sitio de la pérdida. Por ejemplo, el estómago generalmente contiene proporcionalmente más cloruro que sodio incluso en el caso en que la secreción de HCl en el estómago está bloqueada por un antiácido como un inhibidor de la bomba de protones.

El intestino delgado que contiene secreciones pancreáticas generalmente contiene concentraciones mucho más grandes de sodio que de cloruro. Las secreciones colónicas que causan pérdidas diarreicas generalmente contienen más sodio que cloruro, pero no siempre.

En algunos casos, como en el adenoma vellosos, el cloruro se secreta y, por lo tanto, las heces pueden ser relativamente ricas en cloruro en comparación con el sodio. En el riñón, las pérdidas urinarias también pueden variar en su contenido relativo de sodio y cloruro. Por ejemplo, ciertos diuréticos o canalopatías genéticas dan como resultado una excreción de cloruro relativamente alta en comparación con el sodio.

Otros diuréticos y canalopatías exhiben la pérdida opuesta de cationes desproporcionados al cloruro. Ciertos diuréticos o canalopatías genéticas dan como resultado una excreción de cloruro relativamente alta en comparación con el sodio. Otros diuréticos y canalopatías exhiben la pérdida opuesta de cationes desproporcionados al cloruro.

Ciertos diuréticos o canalopatías genéticas dan como resultado una excreción de cloruro relativamente alta en comparación con el sodio. Otros diuréticos y canalopatías exhiben la pérdida opuesta de cationes desproporcionados al cloruro.

En esta discusión, hemos ignorado el potasio. En nuestros cálculos de fluidos ganados o perdidos que afectan al ácido-base, consideraremos el potasio como igualmente importante para el sodio. Los excesos de potasio extracelular entrarán en las células a cambio de sodio, hasta que el potasio extra sustituya al sodio en la orina. De manera similar, las pérdidas de potasio en las heces u orina darán lugar a la absorción celular de sodio por parte de las células. Esta es la razón por la que el sodio y el potasio en las heces, la orina o los líquidos intravenosos se deben tratar como pérdidas o ganancias que afectan la concentración de sodio.

Ahora tenemos una base para predecir si se desarrollaría hipercloremia o hipocloremia en cualquier ganancia o pérdida de líquidos que contengan electrolitos. Este argumento puede predecir lo siguiente:

La hipercloremia se desarrollará con las pérdidas de sales de sodio no cloradas del intestino delgado, intestino grueso y, en algunos casos, orina.

La hipercloremia se desarrollará con las ganancias de las sales de cloruro tales como el cloruro de sodio, el cloruro de potasio, el cloruro de calcio, el cloruro de amonio, el clorhidrato de lisina, el clorhidrato de arginina, etc.

La hipocloremia se desarrollará con las pérdidas de sales de cloruro dentro de las secreciones gástricas y algunas formas de secreciones intestinales ricas en cloruro.

La hipocloremia se desarrollará con las ganancias de sales de sodio bajas en cloruro, como el citrato de sodio utilizado con productos sanguíneos, plasmaféresis o diálisis, lactato de sodio o acetato. En estas situaciones, el mecanismo no es el cloruro que se pierde, sino la expansión del volumen con sales que contienen sodio sin cloruro, donde la concentración de sodio se normaliza mediante mecanismos osmorreguladores.

Una vez establecido que el cloruro de plasma puede aumentar o disminuir, a continuación, nos preguntamos qué tiene que ver eso con el equilibrio ácido-base y, en particular, ¿cuál será la respuesta en la concentración de bicarbonato de plasma? Para responder a esta pregunta debemos usar un constructo que enfatice la necesidad de mantener la electroneutralidad [39 , 40]. Las fuerzas que requieren electroneutralidad en la solución son muy poderosas, muchos millones de veces mayores que las fuerzas gravitacionales.

Por lo tanto, podemos asumir que todos los cationes deben ser iguales a todos los aniones para equilibrar la carga. En pocas palabras, si la concentración de cloruro aumenta y la concentración de sodio permanece igual, un anión distinto del cloruro debe disminuir. Y si la concentración de cloruro disminuye y la concentración de sodio permanece igual, entonces debe aumentar un anión distinto del cloruro. De acuerdo con esta construcción, el anión de plasma que puede cambiar en concentración para mantener la electroneutralidad es el anión bicarbonato.

La razón HCO_3^- Lo que se puede hacer es que el ion bicarbonato está en equilibrio con especies neutrales, a saber, dióxido de carbono y agua. Además, la enzima anhidrasa carbónica que facilita esta reacción es ubicua en el cuerpo y de todas las enzimas tiene el mayor número de rotación.

Para resumir, reconocemos una acidosis metabólica mediante la observación de hipercloremia y alcalosis metabólica por hipocloremia. Sin embargo, dado que los iones distintos al cloruro pueden ser anormales, deberíamos considerar aumentos o disminuciones en el bicarbonato como un medio para mantener la electroneutralidad en situaciones donde los iones no clorados son anormales. Por ejemplo, la pérdida de carga negativa debido a la hipoalbuminemia producirá un aumento en el bicarbonato de aniones, una afección conocida como alcalosis hipoproteínica [41].

La contribución habitual de la carga negativa debida a la albúmina es de 2.5 mEq por litro por cada 1 g / dL de albúmina [42]. Otra forma de alcalosis metabólica sin cloruro de baja se produce con el aumento relativo en la concentración de sodio asociado con aumento de la reabsorción de sodio por las células principales del conducto colector renal (Fig. (Fig.4).4). Estos síndromes, cuyo prototipo es el hiperaldosteronismo, suelen asociarse con hipopotasemia e hipertensión [43]. Por otro lado, un aumento en la reabsorción de cloruro como ocurre con la activación de mutaciones del cotransportador de cloruro de sodio sensible a la tiazida dará lugar a acidosis hiperclorémica con hipertensión e hipercalemia [44].

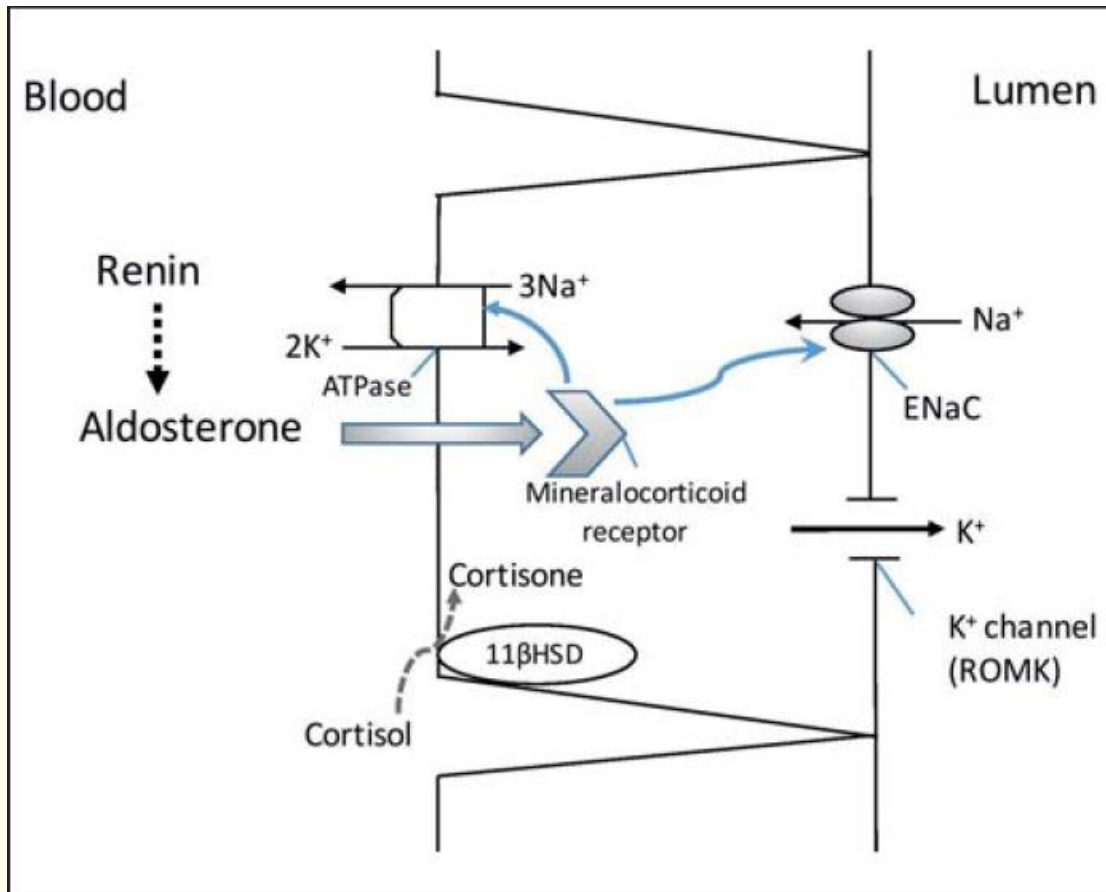


Fig. 4. Célula principal en conducto colector cortical. El aumento del canal de sodio epitelial (ENaC) como en el síndrome de Liddle, y el hiperaldosteronismo, ya sea primario o secundario, puede causar alcalosis hipocalémica con hipertensión. La disminución de ENaC, el bloqueo del receptor de mineralocorticoides y la acidosis tubular renal tipo 4 como resultado del hipoaldosteronismo o la resistencia a la aldosterona se presentan con acidosis hipercaliémica con hipotensión.

En consecuencia, es muy importante observar cuidadosamente los electrolitos séricos para evaluar la relación entre el sodio y el cloruro. También es importante corregir la brecha aniónica para cualquier grado de hipoalbuminemia [45]. El anión gap que por lo general se define como la diferencia entre el sodio en plasma y la suma de cloruro plus HCO_3^- puede ser elevada en la enfermedad. En este caso, un anión no clorado y no medido está elevado, y para propósitos de electroneutralidad la concentración de bicarbonato disminuirá. Este grupo de trastornos constituye la acidosis de la brecha aniónica [1 , 46].

Si se desea saber qué está haciendo el riñón con respecto a la excreción de electrolitos, es necesario evaluar la química de la orina. Considerando el sodio, el potasio y el cloruro en la orina, la excreción de las concentraciones de sodio y potasio en relación con el cloruro que son desproporcionadas a las que existen en el líquido extracelular puede predecir si la pérdida de esa orina tendrá un efecto acidificante o alcalinizante sobre el líquido extracelular.

Por ejemplo, si la concentración de sodio y potasio excede en gran medida la concentración de cloruro en la orina, habrá una tendencia a acidificar los fluidos corporales. Si existe una acidosis metabólica en la sangre, tal patrón de excreción por el riñón sugiere que el riñón es el culpable en la generación de la acidosis. El diagnóstico se llamaría acidosis tubular renal y el anión no medido que acompaña al sodio y el potasio probablemente sea bicarbonato. Por otro lado, si el cloruro se excreta en concentraciones desproporcionadamente altas a la suma de sodio y potasio, entonces se predeciría un efecto alcalinizante en el plasma. Si hubiera una acidosis metabólica sistémica, este patrón se consideraría apropiado.

Luego, buscaríamos una causa extrarenal de acidosis metabólica como la diarrea y consideraríamos el patrón urinario de compensación renal adecuada.

El cloruro extra en la orina debería ir acompañado de un catión no medido que sabemos que es amonio [Si el cloruro se excreta en concentraciones desproporcionadamente altas a la suma de sodio y potasio, entonces se predeciría un efecto alcalinizante en el plasma. Si hubiera una acidosis metabólica sistémica, este patrón se consideraría apropiado. Luego, buscaríamos una causa extrarenal de acidosis metabólica como la diarrea y consideraríamos el patrón urinario de compensación renal adecuada.

El cloruro extra en la orina debería ir acompañado de un catión no medido que sabemos que es amonio [Si el cloruro se excreta en concentraciones desproporcionadamente altas a la suma de sodio y potasio, entonces se predeciría un efecto alcalinizante en el plasma. Si hubiera una acidosis metabólica sistémica, este patrón se consideraría apropiado. Luego, buscaríamos una causa extrarenal

de acidosis metabólica como la diarrea y consideraríamos el patrón urinario de compensación renal adecuada. El cloruro extra en la orina debería ir acompañado de un catión no medido que sabemos que es amonio [47, 48].

Las compensaciones renales por trastornos respiratorios también pueden inferirse de la química urinaria. Por ejemplo, la compensación renal de la acidosis respiratoria debe ser la pérdida de electrolitos urinarios en el patrón que alcalinizaría el espacio extracelular. Como se discutió anteriormente, tal patrón de electrolitos sería la pérdida de altas concentraciones de cloruro en relación con el sodio y el potasio. Como se discutió previamente, el catión que acompaña al cloruro es amonio.

Esta forma de analizar los trastornos ácido-base que enfatizan la electroneutralidad o el modelo de dióxido de bicarbonato / carbono no son mutuamente excluyentes (Tabla (Table4).4). Es importante darse cuenta de que ambas son construcciones utilizadas para ayudar a comprender y gestionar las alteraciones ácido-base, y los datos experimentales se pueden interpretar utilizando cualquiera de los dos métodos.

Tabla 4. Enfoque bicarbonato y fisicoquímico.

Enfoque tradicional (bicarbonato centrado).	Enfoque fisicoquímico (Stewart)
CO ₂ / HCO ₃ ⁻ equilibrio	CO ₂ / HCO ₃ ⁻ equilibrio
Ecuación de Henderson-Hasselbalch	Electroneutralidad
Anión gap	Fuerte diferencia de iones
"Delta / delta"	Disociación de agua
	Disociación acida débil

Trastornos que demuestran la relación entre los electrolitos fuertes y el equilibrio ácido-base

Hipoclorémica alcalosis (tabla (Tabla 55))

Tabla 5. Causas de la alcalosis hipoclorémica.

Renal	Diuréticos del asa y del túbulo distal
	Síndrome de Bartter (Fig. (Fig.22))
	Síndrome de Gitelman (Fig. (Fig.33))
	Hiperaldosteronismo con hipopotasemia.
	Alcalosis posthipercápnica
Nonrenal	Gastrointestinales: vómitos, succión nasogástrica, gastroenteritis infecciosa, cloridorrea congénita, adenomas vellosos.
	Sudor rico en cloruro en la fibrosis quística.

El punto de vista tradicional para explicar la alcalosis metabólica que acompaña a los vómitos o el drenaje gástrico, es que la pérdida de HCl del estómago da como resultado la extrusión de bicarbonato desde la célula parietal hacia el espacio extracelular a cambio de la entrada de cloruro en la célula. La acidificación de los fluidos gástricos se lleva a cabo mediante H⁺-K⁺-ATPasa luminal y la secreción de cloruro en paralelo.

En la membrana basolateral, existe un Cl⁻-HCO₃⁻ intercambiador, y el proceso intracelular mediante el cual una célula alcalina que acaba de perder su protón a la luz gástrica producirá bicarbonato a partir del anión hidroxilo, y la anhidrasa carbónica facilita el dióxido de carbono. La transferencia de bicarbonato al líquido extracelular ocurre normalmente después de comer, y explica la marea alcalina, un aumento del pH urinario observado después de las comidas. Sin embargo, con los vómitos las pérdidas son más graves e irreversibles, por lo que se genera una alcalosis metabólica.

Pero, ¿es la elevación de bicarbonato en la sangre equivalente a la cantidad de ión hidrógeno que se pierde en el fluido gástrico? Debido a la elevación en el pH de la sangre y de acuerdo con el principio isohídrico, el aumento de bicarbonato que aparece en el líquido extracelular no debe ser equivalente a los miliequivalentes de cloruro que desaparecen del líquido extracelular. El bicarbonato está involucrado en una relación con los iones de hidrógeno y los iones de hidrógeno están a su vez en equilibrio con muchos tampones sistémicos, de modo que, dependiendo del pH desarrollado, el bicarbonato que queda como el anión en el bicarbonato extracelular será diferente de la cantidad de hidrógeno perdido en el emesis.

Sin embargo, el cloruro no tiene tal distribución adicional dependiente del pH. Por lo tanto, la pérdida de cloruro en la emesis debe equilibrar la cantidad de cloruro perdido en el espacio extracelular. De ello se deduce que el mejor determinante del bicarbonato de plasma son las consecuencias de la electroneutralidad de haber perdido más cloruro que sodio. Además, la cantidad de cloruro total en el espacio extracelular es de aproximadamente 1,000 mEq, mucho menor que la cantidad de hidrógeno asociada con la masa de ácidos débiles y tampones dentro del agua corporal.

Volviendo a los efectos de la alcalosis generada en la química de los fluidos corporales, se debe tener en cuenta que al principio el individuo con vómitos no ha desarrollado una disminución de volumen, y aparte de un aumento de bicarbonato y una disminución del cloruro en la sangre, pocos cambios en la función renal tienen lugar. La consecuencia parece ser la corrección de la alcalosis con un aumento de la filtración de bicarbonato en el túbulo proximal sin reabsorción mejorada, de modo que se produce una bicarbonaturia acompañada de natriuresis. El sodio en la orina está elevado y la salida es alta, de modo que el paciente nota poliuria.

Con los vómitos continuos, se pierde suficiente sodio en la orina y cloruro gástrico para agotar el volumen extracelular. Posteriormente, se incrementa el sistema de aldosterona renina-angiotensina. La angiotensina II (Fig. (Figura 1b)1b) estimula el intercambio de sodio-hidrógeno en los túbulos proximales y la reabsorción de bicarbonato de sodio, preservando el sodio y el agua de manera adecuada para la condición circulatoria empobrecida. Sin embargo, una consecuencia de esta conservación es también la retención de bicarbonato que comienza a prevenir la corrección de la alcalosis.

Otro efecto del bicarbonato que llega a la nefrona distal con sodio cuando aumenta la aldosterona es la pérdida de potasio para reemplazar el sodio en la orina. En este momento, el pH de la orina es alto pero comienza a disminuir y la proporción de sodio y potasio en la orina comienza a favorecer al potasio. Los resultados son hipopotasemia y agotamiento de potasio, ya que es poco probable que el paciente sea capaz de contener las comidas adecuadas. La hipopotasemia (Fig. (Figura 1b)1b) a su vez, también aumenta el intercambio de hidrógeno del sodio del túbulo proximal y el cotransporte de bicarbonato de sodio, lo que aumenta aún más la retención proximal de sodio y bicarbonato. En la nefrona distal, la reabsorción de sodio a través del canal de sodio epitelial de la célula principal del conducto colector aumenta con la aldosterona. En esta etapa de la alcalosis metabólica, la disminución de volumen está presente a pesar del sodio presente en la orina [49].

La aldosterona también aumenta la secreción de protones celulares intercalados, lo que resulta en una mayor reabsorción de bicarbonato.

Finalmente, debido a la hipopotasemia, la $K^+ - H^+$ intercambiador en la célula intercalado reabsorbe potasio y secreta de hidrógeno, que además conduce a la reabsorción neta de bicarbonato (Fig. (Figura 5a).5a). En esta etapa tardía del vómito, el agotamiento del volumen y la hipopotasemia han llevado a completar la reabsorción de bicarbonato, un proceso conocido como mantenimiento de la alcalosis metabólica.

El pH urinario se vuelve ácido a medida que la orina se libera de bicarbonato. Esto se conoce como aciduria paradójica. La orina se concentrará y contendrá poco sodio, bicarbonato e incluso potasio, ya que este último sufrirá una mayor reabsorción debido a la $H^+ - K^+$ ATPasa. La ausencia de bicarbonato en la orina ahorra pérdida de potasio ya que el bicarbonato tiene un efecto kaliurético. El cloruro urinario será bajo durante todo este proceso consistente con la hipocloremia.

La retención de cloruro ocurre temprano y continúa por mecanismos de reabsorción de cloruro proximal y distal, particularmente impulsada por un bajo contenido de cloruro extracelular. El proceso continuará hasta que las sales de cloruro de sodio y potasio sean recuperadas por el paciente o por intervención médica. El cloruro de potasio es necesario porque, de lo contrario, la expansión del volumen aumentará las pérdidas de bicarbonato retenido, un proceso que agotará aún más el potasio.

Desde el punto de vista de los transportadores de membrana que participan en la respuesta a la alcalosis metabólica, debe apreciarse que existe una superposición significativa en función de los antiportadores para sodio e hidrógeno, cloruro y bicarbonato, potasio e hidrógeno, lo que implica complejas interconexiones entre el equilibrio ácido-base y la economía de fluidos y electrolitos. Lo mismo es cierto para varias hormonas, como la angiotensina II y la aldosterona que conectan la regulación ácido-base y electrolitos.

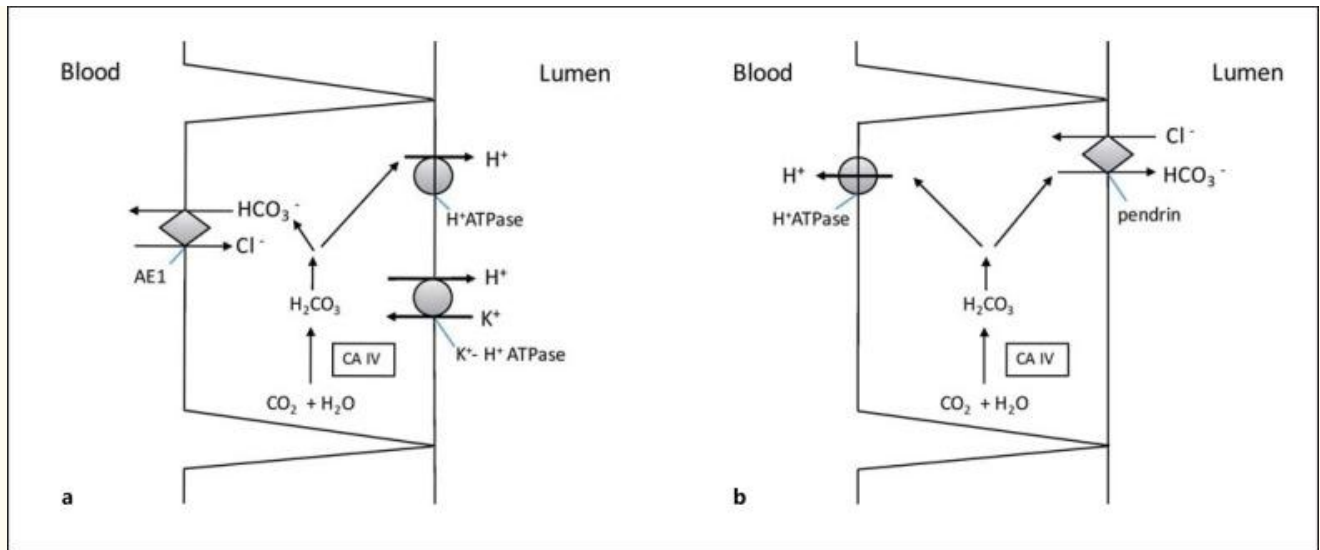


Fig. 5 a Tipo A (ácido secretoras) celular intercalado. $K^+ - H^+ ATPase$ en las células intercaladas de tipo A acopla la reabsorción de K^+ con la secreción de H^+ . La contribución exacta de $H^+ ATPase$ frente a $K^+ - H^+ ATPase$ varía en diferentes condiciones. La acidosis tubular renal distal (tipo 1) puede ser causada por mutaciones genéticas en el intercambiador de Cl^- / HCO_3^- (intercambiador de aniones, AE1). bCélulas intercaladas de tipo B (HCO_3^- secreción). Función disminuida de pendrin, el Cl^- / HCO_3^- El intercambiador en las células intercaladas de tipo B es una causa de alcalosis metabólica que pierde el cloruro.

Otra visión de este proceso se centra en la pérdida de cloruro del vómito y el desarrollo de hipocloremia. Para conservar la electroneutralidad, la pérdida de cloruro extracelular se reemplaza por un aumento en el bicarbonato de aniones que está disponible en el agua ambiente y el dióxido de carbono. La ventaja de pensar en la preservación de la electroneutralidad de esta manera es que esta forma de alcalosis puede ser reconocida por un bajo nivel de cloruro de suero y, por lo tanto, se asumen pérdidas de cloruro en el cuerpo. El conocimiento de los contenidos de fluidos de varios fluidos corporales puede ayudar a establecer un diagnóstico diferencial. Por ejemplo, la alcalosis hipoclorémica puede ser el resultado de la pérdida de cloruro asociada con los diuréticos cloruréticos (diuréticos de asa y tiazida) y otras causas renales como las canalopatías de los síndromes de Bartter y Gitelman (Fig.(Fig.2,2,, 3,3,, 5b).5b). Además de los vómitos, otra causa no renal de esta forma de alcalosis incluye sudoración en la fibrosis quística. Un hallazgo de una baja concentración de cloruro en la orina en la alcalosis metabólica no renal distinguirá estas de las causas renales que están asociadas con un alto nivel de cloruro en la orina [50].

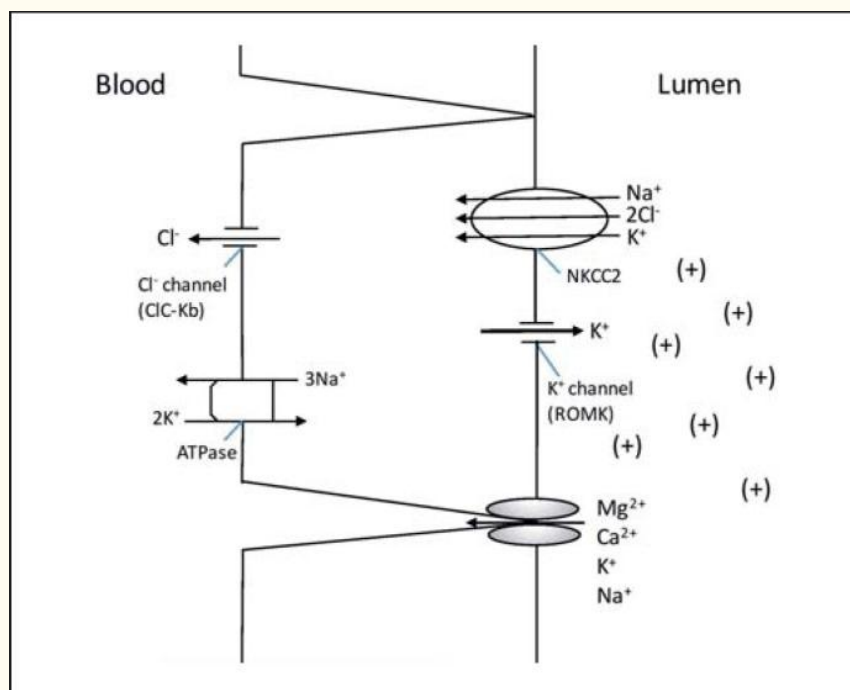


Figura 2 Célula gruesa de la extremidad ascendente del asa de Henle. Las mutaciones en el cotransportador de Na-K-Cl sensible a la bumetanida ($NKCC2$), el canal K^+ epitelial (canal de potasio medular externo renal, ROMK), el canal de cloruro específico del riñón (CIC-Kb) o el uso de furosemida que causa inhibición en $NKCC2$ pueden causar Síndrome de Bartter, con alcalosis metabólica

hipoclorémica hipopotasémica y agotamiento del líquido extracelular. No se muestra el receptor de calcio en el lado basolateral de este tipo de células. Durante la hipercalcemia, el receptor de calcio se estimula y conduce a una inhibición de NKCC2, lo que produce una diuresis similar a la furosemida y una disminución del voltaje en la luz que causa hipercalciuria.

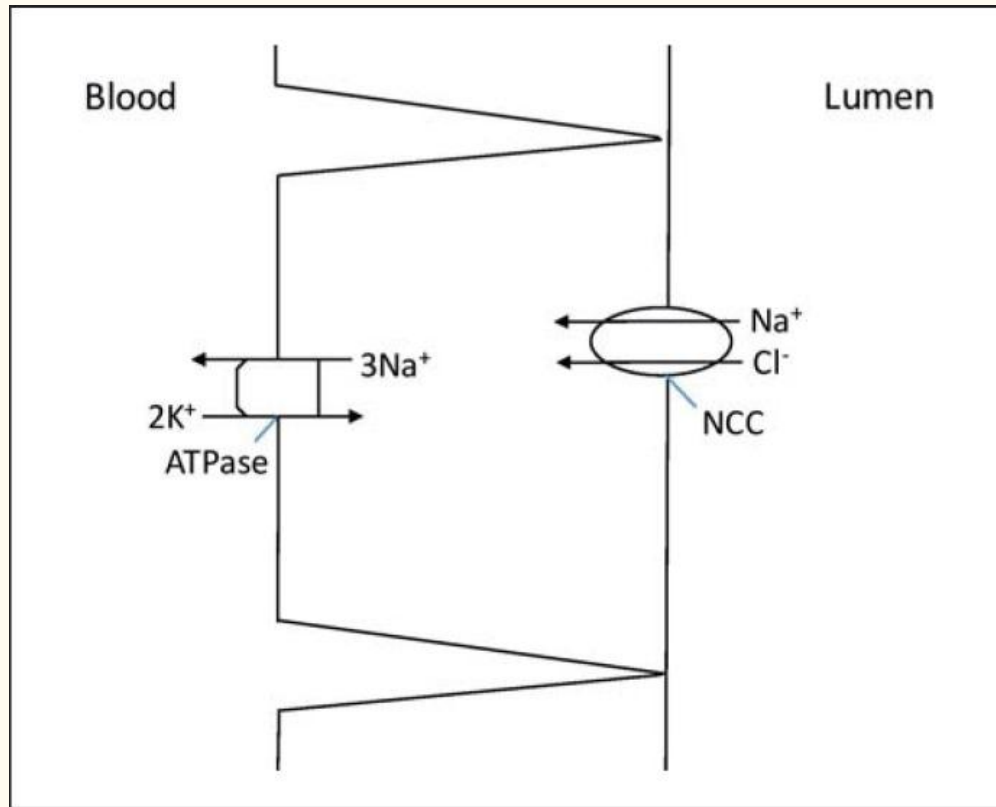


Fig. 3. Célula tubular distal cortical. La activación del cotransportador de NaCl (NCC) en el pseudohipoaldosteronismo tipo II (síndrome de Gordon) causa acidosis hiperclorémica hiperclorémica. La inhibición de la NCC por tiazida o una mutación inactivadora en el síndrome de Gitelman son causas de alcalosis hipocaliémica hipoclorémica. Una disminución en el NCC está en el mecanismo para el "escape de aldosterona" en el hiperaldosteronismo primario.

Una ventaja de asociar una anomalía ácido-base con el contenido de líquidos perdidos en lugar de un sitio específico de pérdida es útil para el diagnóstico. Por ejemplo, no todos los vómitos contienen HCl; las pérdidas del intestino delgado superior pueden causar acidosis metabólica. Del mismo modo, no toda la diarrea contiene bicarbonato, a veces el anión que lo acompaña es acetato o butirato del metabolismo bacteriano. No todas las pérdidas de diarrea son bajas en cloruro. Las altas pérdidas de cloruro pueden causar alcalosis no acidosis. Desde una perspectiva de transporte, la absorción de cloruro en el íleon puede disminuir por una pérdida de la función mutación del intercambio ileal Cl⁻-HCO₃⁻ que causa alcalosis metabólica.

Alcalosis metabólica no hipoclorémica

Otro tipo de alcalosis metabólica se asocia con hipertensión, no con hipotensión, e incluye causas como los síndromes de exceso de mineralocorticoides. Estos son generalmente reconocidos por algún grado de expansión de volumen, hipertensión, un bajo nivel de potasio y alcalosis metabólica generalmente moderada.

Si uno examina las pruebas de laboratorio con cuidado, encontrará que la concentración de sodio está por encima de lo normal en la mayoría de los casos a un nivel que aumenta en comparación con el cloruro. Esta separación de las concentraciones de sodio y cloruro y la hipopotasemia están relacionados con la retención de sodio en la célula principal del conducto colector renal (Fig. (Fig.4).4). Esto puede explicarse por un efecto primario del mineralocorticoide para aumentar el sodio pero no la reabsorción de cloruro.

Para mantener la electroneutralidad, la diferencia entre el sodio y el cloruro se compensa con una elevación en el bicarbonato de plasma. La expansión de volumen causada por el hiperaldosteronismo conduce a una regulación descendente secundaria del transportador de cloruro de sodio sensible a la tiazida, de modo que se producen algunas pérdidas de cloruro, un proceso conocido como escape de aldosterona [51]. La hipopotasemia mantendrá la alcalosi

metabólica a través de sus efectos en el túbulo proximal y también conducirá a la cloriuresis al disminuir la reabsorción de cloruros. El tratamiento de este trastorno implica el bloqueo del efecto mineralocorticoide o la extirpación quirúrgica de un adenoma suprarrenal [52 , 53].

La explicación más tradicional para la alcalosis metabólica es que el aumento de la aldosterona conduce a un aumento de la reabsorción de sodio y la secreción de potasio con pequeñas cantidades adicionales de bicarbonato agregadas a la circulación por negatividad lumínica o secreción electrógena de protones dependiente de aldosterona por ATPasas de alfa (tipo A) intercaladas de células (Fig. (figura 5a).5a).

El bicarbonato retenido luego se derrama por filtración en el lumen tubular proximal donde, bajo la influencia de la hipopotasemia, sufre una mayor reabsorción. Menos bicarbonato alcanza la nefrona distal, por lo que una mayor absorción de sodio se asocia con la generación de nuevo bicarbonato en lugar de la absorción de bicarbonato filtrado. En este modelo, la hipopotasemia es fundamental para mantener la alcalosis metabólica del hiperaldosteronismo, y la reposición de potasio puede tratar la alcalosis [54 , 55].

La combinación de hipopotasemia e hipertensión debe hacer sospechar un trastorno en la célula principal del conducto colector. El diagnóstico diferencial incluye un aumento primario en el canal de sodio epitelial como en el síndrome de Liddle, un aumento en la función del receptor de aldosterona en la célula principal, que a su vez podría deberse a una mutación activadora, o la inactivación de la enzima 11-β hidroxisteroide deshidrogenasa que se convierte cortisol a cortisona inactiva (Fig. (Fig.4).4).

Una alta proporción de cortisol a cortisona en la orina sugeriría este mecanismo, que se puede observar en pacientes que toman cantidades excesivas de regaliz o tienen una mutación en la enzima en sí (síndrome de exceso aparente de mineralocorticoide). El síndrome de Cushing y la secreción ectópica de ACTH son otras consideraciones. En estas causas, uno esperaría que los niveles de aldosterona sean bajos debido a la expansión del volumen y la baja renina. Si los niveles de aldosterona son altos, podría haber un tumor suprarrenal que conduzca a la secreción de aldosterona, pero la expansión del volumen aún estaría asociada con un bajo contenido de renina. Si la renina se eleva con el aumento de aldosterona, entonces la fuente de este síndrome es el riñón, y las posibilidades incluyen estenosis de la arteria renal unilateral y tumores secretores de renina [56 , 57].

Hiperclorémica Acidosis (tabla (Tabla 33)

En contraste con los síndromes de alcalosis metabólica anteriores, se podría ver el caso opuesto de acidosis metabólica debido a pérdidas intestinales, pérdidas renales o trastornos suprarrenales. Por ejemplo, un paciente con ileostomía que pierde grandes cantidades de contenido de intestino delgado alcalino que contiene sodio y bicarbonato desarrollará acidosis metabólica. Debido a que la concentración de bicarbonato en la sangre disminuye y se pierde menos cloruro, el paciente tendrá una acidosis metabólica hiperclorémica. Las grandes pérdidas intestinales también pueden contener sales de bicarbonato y causar una alteración ácido-base similar. Uno esperaría el agotamiento del volumen y la estimulación del sistema aldosterona renina-angiotensina. En este caso, el riñón excretará más cloruro al absorber menos de la carga filtrada debido al alto contenido de cloruro en el líquido intersticial.

El riñón también podría ser una fuente de pérdida de bicarbonato como es el caso con el uso de ciertos diuréticos como los inhibidores de la anhidrasa carbónica y acidosis tubular renal (Fig. (Fig.1a)1a) (Tabla (Table66).

Tabla 6. Principales causas de acidosis tubular renal.

<i>Hipocalémico distal (tipo 1) RTA</i>
Hereditario
Mutaciones del gen H^+ -ATPasa
Cl^- / HCO_3^- mutaciones del gen intercambiador (AE1)
Deficiencia de anhidrasa carbónica tipo II.
Genético
Enfermedad de células falciformes, enfermedad de Fabry, enfermedad de Wilson, riñones quísticos medulares, hemoglobinuria paroxística nocturna
Autoinmune
Lupus eritematoso sistémico, síndrome de Sjögren, artritis reumatoide
Las drogas
Anfotericina B, ifosfamida, litio, cisplatino, aminoglucósidos
Nefrocalcinosis y trastornos hipercalcémicos.
Hiperparatiroidismo, intoxicación por vitamina D, sarcoidosis
Enfermedades tubulointersticiales
Nefritis tubulointersticial aguda, nefropatía por reflujo
Mieloma múltiple y amiloidosis

<i>RTA proximal (tipo 2)</i>
Hereditario
Na / HCO ₃ ⁻ mutaciones del gen cotransportador
Deficiencia de anhidrasa carbónica tipo II.
Disfunción tubular proximal generalizada.
Genéticos: cistinosis, galactosemia, enfermedad por almacenamiento de glucógeno (deficiencia de glucosa-6-fosfatasa), enfermedad de Wilson
Hormonales: hiperparatiroidismo, deficiencia de vitamina D
Medicamentos: ifosfamida, tenofovir, aminoglucósidos
Metales pesados: plomo, mercurio, cobre, cobalto.
Mieloma múltiple, amiloidosis
Síndrome de Sjogren
Trasplante renal
<i>Hipercalemia (tipo 4) RTA</i>
Hipoaldosteronismo hiporreninémico
Renal insufficiency: diabetes nephropathy, chronic interstitial nephritis
Drugs: nonsteroidal anti-inflammatory agents, calcineurin inhibitors (tacrolimus, cyclosporine)
Decreased aldosterone production
Inherited disorders: congenital hypoaldosteronism (congenital adrenal hyperplasia), pseudohypoaldosteronism type II (Gordon syndrome)
Drugs: angiotensin-converting enzyme inhibitors, angiotensin II receptor blockers, direct renin inhibitors, heparin, trimethoprim
Adrenal insufficiency
Aldosterone resistance
Inherited disorder: pseudohypoaldosteronism type I
Drugs: inhibition of the epithelial sodium channel (ENaC): amiloride, triamterene, trimethoprim, pentamidine, potassium-sparing diuretics

Nuevamente, debido a la pérdida de cationes de sodio y potasio con bicarbonato en lugar de cloruro, se desarrollará una acidosis hiperclorémica. Los electrolitos urinarios demostrarán una brecha de carga con sodio más potasio menos cloruro siendo un número positivo [58]. Si la brecha de carga es negativa, una indicación de la excreción de cloruro de amonio, entonces las pérdidas de bicarbonato son extrarrenales. Hay canalopatías que causan acidosis metabólica con hipertensión, incluidas mutaciones que activan el cotransportador de cloruro de sodio sensible a la tiazida.

Otros trastornos acidóticos se asocian con hiperpotasemia y sugieren una disfunción del conducto colector. En este caso, al pensar de nuevo en la célula principal, se podría considerar una función disminuida del canal de sodio epitelial, una condición conocida como pseudo-hipoaldosteronismo, o función disminuida del receptor de aldosterona generalmente a través de antagonistas de aldosterona. En estos casos, uno esperaría una elevación de renina y aldosterona.

Sin embargo, si los niveles de aldosterona son bajos, se debe considerar una deficiencia suprarrenal o aldosterona, en cuyo caso los niveles de renina deberían ser muy altos debido al agotamiento del volumen inducido por la pérdida de sal. Si, en cambio, los niveles de renina son bajos, entonces existe un índice de hipoaldosteronismo y el diagnóstico diferencial incluye inhibidores de la renina, agentes antiinflamatorios no esteroideos y enfermedades que afectan la función tubular.[59](#)].

In summary, disorders of acid-base involve the complex interplay of many organ systems including brain, lungs, kidney, and liver. The mechanisms of compensation are dependent on adequate function of these organs. Compensations for brain disorders are more complete, while limitations exist for most systemic disorders. However, some of the limitations on compensations are helpful to survival, in that preservation of oxygenation, energy balance, cognition, electrolyte, and fluid balance are connected mechanistically.

Many constructs are helpful to understand acid-base, but these models are not mutually exclusive. Electroneutrality and the close interconnection between electrolyte and acid-base balance are important concepts to apply in acid-base diagnoses. All models have complexity and shortcuts that can help in practice. There is no reason to dismiss any of the present constructs, and there is benefit in a combined approach. Understanding the content and volume of all fluid inputs and outputs will assist in establishing cause and proper treatment in each case.

Declaracion de conflicto de interes

Los autores no tienen conflictos de interés.

Referencias

1. Finkel KW, Dubose TF. Acidosis metabólica. En: Dubose TJ, Hamm L, editores. Trastornos ácido-base y electrolitos: un compañero de Brenner & Rector's The Kidney. Filadelfia: Elsevier Saunders; 2002.
2. Davison D, Segal MB. Relaciones ácido-base en el sistema nervioso central. Boca Raton: CRC Press; 1996.
3. Seifter JL. Trastornos ácido-base. En: Goldman L, Schafer AI, editores. La medicina Cecil de Goldman. ed. 25. Filadelfia: Saunders Elsevier; 2016.
4. Christensen MS. Cambios ácido-base en el líquido cefalorraquídeo y en la sangre, y cambios en el volumen sanguíneo después de una hiperventilación prolongada en el hombre. *H. J Anaesth.* 1974; 46 : 348–357. [[PubMed](#)]
5. Mitchell RA, Loeschcke HH, Massion WH, Severinghaus JW. Respuestas respiratorias mediadas a través de áreas quimiosensibles superficiales en la médula. *J Appl Physiol.* 1963; 18 : 523–533.
6. Saunders NR, Dreifuss JJ, Dziegielewska KM, et al. Los derechos y errores de los estudios de permeabilidad de la barrera hematoencefálica: un recorrido por 100 años de historia. *Neurosci delantera.* 2014; 8 : 404. [[Artículo libre de PMC](#)] [[PubMed](#)]
7. Yoon SH, Zuccarello M, Rapoport RM. pCO₂ (2) y regulación del pH del flujo sanguíneo cerebral. *Frente fisiol.* 2012; 3 : 365. [[Artículo libre de PMC](#)] [[PubMed](#)]
8. Haddad SH, Arabi YM. Manejo del cuidado crítico de la lesión cerebral traumática severa en adultos. *Scand J Trauma Resusc Emerg Med.* 2012; 20 : 12. [[Artículo libre de PMC](#)] [[PubMed](#)]
9. Bak LK, Schousboe A, Waagepetersen HS. El ciclo glutamato / GABA-glutamina: aspectos del transporte, la homeostasis del neurotransmisor y la transferencia de amoníaco. *J Neurochem.* 2006; 98 : 641–653. [[PubMed](#)]
10. Oliver J, Bourke E. Adaptaciones en la excreción de urea y amonio en la acidosis metabólica en la rata: una reinterpretación. *Clin Sci Mol Med Supl.* 1975; 48 : 515–510. [[PubMed](#)]
11. Wanders RJ, Meijer AJ, Groen AK, Tager JM. El bicarbonato y la vía de la oxidación del glutamato en mitocondrias aisladas de hígado de rata. *Eur J Biochem.* 1983; 133 : 245–54. [[PubMed](#)]
12. Cizalla L, Kleinerman J, Gabuzda GJ. Insuficiencia renal en pacientes con cirrosis hepática. I. Características clínicas y patológicas. *Soy J Med.* 1965; 39 : 184–198. [[PubMed](#)]
13. Cohen JJ, Schwartz WB. Evaluación del equilibrio ácido-base en la insuficiencia pulmonar. Una aproximación a un dilema diagnóstico. *Soy J Med.* 1966; 41 : 163-167. [[PubMed](#)]
14. Madias NE, Schwartz WB, Cohen JJ. La respuesta renal inadaptada a la hipocapnia secundaria durante la acidosis crónica con HCl en el perro. *J Clin Invest.* 1977; 60 : 1393–1401. [[Artículo libre de PMC](#)] [[PubMed](#)]
15. Albert MS, Dell RB, Winters RW. Desplazamiento cuantitativo del equilibrio ácido-base en la acidosis metabólica. *Ann Intern Med.* 1967; 66 : 312–322. [[PubMed](#)]
16. Javaheri S, Shore NS, Rose B, Kazemi H. Hipoventilación compensatoria en alcalosis metabólica. *Pecho.* mil novecientos ochenta y dos; 81 : 296–301. [[PubMed](#)]
17. Javaheri S, Kazemi H. Alcalosis metabólica e hipoventilación en humanos. *Soy Rev Respir Dis.* 1987; 136 : 1011-1016. [[PubMed](#)]
18. Brackett NC, Jr, Cohen JJ, Schwartz WB. Curva de titulación del dióxido de carbono del hombre normal: efecto del aumento de los grados de hipercapnia aguda en el equilibrio ácido-base. *N Engl J Med.* 1965; 272 : 6–12. [[PubMed](#)]

19. van Ypersele de Strihou C, Brasseur L, De Coninck J. La curva de respuesta del dióxido de carbono para la hipercapnia crónica en el hombre. *N Engl J Med.* 1966; 275 : 117–122. [[PubMed](#)]
20. Arbus GS, Herbert LA, Levesque PR, Etsten BE, Schwartz WB. Caracterización y aplicación clínica de la “banda de significación” para la alcalosis respiratoria aguda. *N Engl J Med.* 1969; 280 : 117–123. [[PubMed](#)]
21. Gennari FJ, Goldstein MB, Schwartz WB. La naturaleza de la adaptación renal a la hipocapnia crónica. *J Clin Invest.* 1972; 51 : 1722–1730. [[Artículo libre de PMC](#)] [[PubMed](#)]
22. Krapf R, Beeler I, Hertner D, Hulter HN. Alcalosis respiratoria crónica. El efecto de la hiperventilación sostenida sobre la regulación renal del equilibrio ácido-base. *N Engl J Med.* 1991; 324 : 1394–1401. [[PubMed](#)]
23. Johnson SK, Naidu RK, Ostopowicz RC, et al. Adolf Kussmaul: distinguido clínico y pionero médico. *Clinica med res.* 2009; 7 : 107–112. [[Artículo libre de PMC](#)] [[PubMed](#)]
24. Galla JH. Alcalosis metabólica. *J Am Soc Nephrol.* 2000; 11 : 369–375. [[PubMed](#)]
25. Kiening KL, Hartl R, Unterberg AW, Schneider GH, Bardt T, Lanksch WR. Control de la pO₂ en el tejido cerebral en pacientes comatosos: implicaciones para la terapia. *Neurol Res.* 1997; 19 : 233–240. [[PubMed](#)]
26. Santella RN, Maddox DA, Gennari FJ. Dependencia de la administración de la reabsorción temprana de bicarbonato proximal en la rata en la acidosis respiratoria y alcalosis. *J Clin Invest.* 1991; 87 : 631–638. [[Artículo libre de PMC](#)] [[PubMed](#)]
27. Gallagher TJ. Alcalosis metabólica que complica el destete de la ventilación mecánica. *South Med J.* 1979; 72 : 786–787. [[PubMed](#)]
28. Lolekha PH, Lolekha S. Valor de la brecha aniónica en el diagnóstico clínico y la evaluación de laboratorio. *Clin Chem.* 1983; 29 : 279–283. [[PubMed](#)]
29. Mehta AN, Emmett JB, Emmett M. GOLD MARK: una mnemotécnica de brecha aniónica para el siglo XXI. *Lanceta.* 2008; 372 : 892. [[PubMed](#)]
30. Batlle DC, Hizon M, Cohen E, Gutterman C, Gupta R. El uso de la brecha aniónica urinaria en el diagnóstico de acidosis metabólica hiperclorémica. *N Engl J Med.* 1988; 318 : 594–599. [[PubMed](#)]
31. Berend K, de Vries AP, Gans RO. Enfoque fisiológico para la evaluación de alteraciones ácido-base. *N Engl J Med.* 2014; 371 : 1434–1445. [[PubMed](#)]
32. Sabatini S, Kurtzman NA. Terapia con bicarbonato en la acidosis metabólica severa. *J Am Soc Nephrol.* 2009; 20 : 692–695. [[PubMed](#)]
33. Sullivan WJ, Dorman PJ. La respuesta renal a la acidosis respiratoria crónica. *J Clin Invest.* 1955; 34 : 268–276. [[Artículo libre de PMC](#)] [[PubMed](#)]
34. Barker ES, RB cantante, Elkinton JR, Clark JK. La respuesta renal en el hombre a la alcalosis respiratoria experimental aguda y acidosis. *J Clin Invest.* 1957; 36 : 515–529. [[Artículo libre de PMC](#)] [[PubMed](#)]
35. Levitin H, Branscome W, Epstein FH. La patogenia de la hipocloremia en la acidosis respiratoria. *J Clin Invest.* 1958; 37 : 1667–1675. [[Artículo libre de PMC](#)] [[PubMed](#)]
36. Schwartz WB, Falbriard A, Lemieux G. La cinética de la reabsorción de bicarbonato durante la acidosis respiratoria aguda. *J Clin Invest.* 1959; 38 : 939–944. [[Artículo libre de PMC](#)] [[PubMed](#)]
37. Gamble JL., Jr Sodio y cloruro y fisiología ácido-base. *Bull Johns Hopkins Hosp.* 1960; 107 : 247–254. [[PubMed](#)]
38. Ramadoss J, Stewart RH, Cudd TA. Respuesta renal aguda a la acidosis respiratoria de inicio rápido. *Can J Physiol Pharmacol.* 2011; 89 : 227–231. [[Artículo libre de PMC](#)] [[PubMed](#)]
39. Stewart PA. Química cuantitativa moderna ácido-base. *Farmacología Can J Physiol.* 1983; 61 : 1444–1461. [[PubMed](#)]
40. Kurtz I, Kraut J, Ornekian V, Nguyen MK. Análisis ácido-base: una crítica de los enfoques de Stewart y centrados en el bicarbonato. *Soy J Physiol Renal Physiol.* 2008; 294 : F1009 – F1031. [[PubMed](#)]
41. McAuliffe JJ, Lind LJ, Leith DE, Fencel V. Alcalosis hipoproteínémica. *Soy J Med.* 1986; 81 : 86–90. [[PubMed](#)]

42. Chawla LS, Shih S, Davison D, Junker C, Seneff MG. Brecha aniónica, brecha aniónica corregida para la albúmina, déficit de base y aniones no medidos en pacientes críticos: implicaciones en la evaluación de la acidosis metabólica y el diagnóstico de hiperlactatemia. *BMC Emerg Med.* 2008; 8 : 18. [[Artículo libre de PMC](#)] [[PubMed](#)]
43. Kassirer JP, Appleton FM, Chazan JA, Schwartz WB. Aldosterona en la alcalosis metabólica. *J Clin Invest.* 1967; 46 : 1558-1571. [[Artículo libre de PMC](#)] [[PubMed](#)]
44. Tome C, Ikeda K, Kurasawa T, Kurokawa K. Aumento de la reabsorción de cloro como un defecto tubular renal hereditario en el pseudohipoaldosteronismo familiar de tipo II. *N Engl J Med.* 1991; 324 : 472–476. [[PubMed](#)]
45. Figge J, Jabor A, Kazda A, Fencl V. Brecha aniónica e hipoalbuminemia. *Crit Care Med.* 1998; 26 : 1807–1810. [[PubMed](#)]
46. Kraut JA, Nagami GT. La brecha aniónica sérica en la evaluación de los trastornos ácido-base: ¿cuáles son sus limitaciones y cómo puede mejorarse su eficacia? *Clin J Am Soc Nephrol.* 2013; 8 : 2018-2024. [[Artículo libre de PMC](#)] [[PubMed](#)]
47. Schwartz WB, Jenson RL, Relman AS. Acidificación de la orina y aumento de la excreción de amonio sin cambios en el equilibrio ácido-base: reabsorción de sodio como estímulo para el proceso de acidificación. *J Clin Invest.* 1955; 34 : 673–680. [[Artículo libre de PMC](#)] [[PubMed](#)]
48. Reddy P, Mooradian AD. Utilidad clínica de la brecha aniónica en el desciframiento de los trastornos ácido-base. *Int J Clin Pract.* 2009; 63 : 1516-1525. [[PubMed](#)]
49. Eaton DC, Becchetti A, Ma H, Ling BN. Canales de sodio renales: regulación y propiedades de un solo canal. *Riñón int.* 1995; 48 : 941–949. [[PubMed](#)]
50. Mersin SS, Ramelli GP, Laux-End R, Bianchetti MG. La excreción urinaria de cloruro distingue entre alcalosis metabólica renal y extrarrenal. *Eur J Pediatr.* 1995; 154 : 979–982. [[PubMed](#)]
51. Wang XY, Masilamani S, Nielsen J, et al. El cotransportador de Na-Cl sensible a la tiazida renal como mediador del fenómeno de escape de la aldosterona. *J Clin Invest.* 2001; 108 : 215–222. [[Artículo libre de PMC](#)] [[PubMed](#)]
52. Dorrance AM. Interferir con la activación del receptor de mineralocorticoides: el pasado, el presente y el futuro. *F1000Prime Rep.* 2014; 6 : 61. [[Artículo libre de PMC](#)] [[PubMed](#)]
53. Kapoor A, Morris T, Rebello R. Pautas para el manejo de la masa suprarrenal descubierta de forma incidental. *Can Urol Assoc J.* 2011; 5 : 241–247. [[Artículo libre de PMC](#)] [[PubMed](#)]
54. Moviat M, Pickkers P, van der Voort PH, van der Hoeven JG. La disminución mediada por acetazolamida en la fuerte diferencia de iones explica la corrección de la alcalosis metabólica en pacientes críticamente enfermos. *Cuidado del crítico.* 2006; 10 : R14. [[Artículo libre de PMC](#)] [[PubMed](#)]
55. Cohn JN, Kowey PR, Whelton PK, Prisant LM. Nuevas pautas para el reemplazo de potasio en la práctica clínica: una revisión contemporánea del Consejo Nacional sobre el Potasio en la Práctica Clínica. *Arch Intern Med.* 2000; 160 : 2429–2436. [[PubMed](#)]
56. Brewster UC, Perazella MA. El sistema renina-angiotensina-aldosterona y el riñón: efectos sobre la enfermedad renal. *Soy J Med.* 2004; 116 : 263–272. [[PubMed](#)]
57. Atlas SA. El sistema renina-angiotensina aldosterona: papel fisiopatológico e inhibición farmacológica. *J Manag Care Pharm.* 2007; 13 : 9-20. [[PubMed](#)]
58. Kunau RT., Jr La influencia del inhibidor de la anhidrasa carbónica, benzolamida (CL-11,366), sobre la reabsorción de cloruro, sodio y bicarbonato en el túbulo proximal de la rata. *J Clin Invest.* 1972; 51 : 294–306. [[Artículo libre de PMC](#)] [[PubMed](#)]
59. Pratt JH. Papel central para ENaC en el desarrollo de la hipertensión. *J Am Soc Nephrol.* 2005; 16 : 3154–3159. [[PubMed](#)]